

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 加地 留美

免疫応答は T 細胞による抗原の認識に伴って誘導される。抗原未感作 CD4⁺ T 細胞は T 細胞受容体 (TCR) を介して抗原を認識して活性化され、主に IFN- γ を産生する Th1 細胞と主に IL-4 を産生する Th2 細胞に分化する。抗原未感作 CD4⁺ T 細胞が最初に遭遇する抗原の量や構造が Th1/Th2 分化の方向性の決定に重要であるが、その機構についてはいまだ不明な点が多い。本論文は OVA323-339 を特異的に認識する TCR を発現するトランスジェニックマウス (OVA23-3 マウス) を利用し、TCR を介した抗原刺激の変化が T 細胞による免疫応答に及ぼす影響を解析したものである。

緒言においてまず本研究の背景と意義について概説してある。続く第 1 章では抗原刺激により誘導される抗原未感作 CD4⁺ T 細胞のサイトカイン発現を制御する TCR シグナル伝達を明らかにすることを目的とした。抗原未感作 CD4⁺ T 細胞が抗原刺激の違いで示す異なるサイトカイン産生応答に対する Ca²⁺経路阻害剤、c-Rel 阻害剤、ERK 阻害剤の添加の影響について解析を行った。IFN- γ 産生はいずれの薬剤の添加によっても抑制された。一方 IL-4 産生は ERK 阻害剤の添加で劇的に増加し、c-Rel 阻害剤の添加によっても増強された。このことから、IFN- γ の産生には Ca²⁺経路、ERK、c-Rel のいずれの活性化も正に働くが、IL-4 産生応答に対しては、ERK の活性化は強い抑制機能を有し、c-Rel の活性化も抑制的に働くことが判明した。次に、Th1 型応答を誘導する高濃度の OVA323-339 刺激及び Th2 型応答を誘導する低濃度の OVA323-339 またはアナログペプチド刺激に対して誘導される ERK のリン酸化及び転写因子の核内発現量の比較を行った。Th1 型応答を誘導する抗原刺激では Th2 型応答を誘導する抗原刺激の場合よりも ERK のリン酸化が強く、転写因子の核内発現がより早く強く誘導されることが示された。これらの結果より、ERK の活性化が Th1/Th2 型応答の方向性の決定に重要であること、さらに、Th1 型応答または Th2 型応答を誘導する抗原刺激では転写因子の核移行において量及びカイネティクスが異なることが明らかとなった。

第 2 章では、抗原特異的に T 細胞応答を抑制する性質を持つアナログペプチドである TCR アンタゴニストが抗原未感作 CD4⁺ T 細胞の一次応答及び機能分化に与える影響について解析している。様々な濃度の OVA323-339 と TCR アンタゴニストでの刺激に対する抗原未感作 CD4⁺ T 細胞の一次応答におけるサイトカイン産生と Th1/Th2 細胞への機能分化について検討した。TCR アンタゴニストにより、OVA323-339 で誘導される増殖応答及び IFN- γ 産生応答は抑制されたが、IL-4 産生応答については最大産生量が増大し、さらに産生量のピークを迎えるためにはより高い抗原濃度が必要となった。抗原未感作 CD4⁺ T 細胞の Th1/Th2 分化においても同様の現象が観察された。これらの結果から TCR アンタゴニストは抗原未感作 CD4⁺ T 細胞のサイトカイン産生応答に対する制御作用及び増強作用を有することが明らかとなった。さらに第 3 章では TCR アンタゴニストによる *in vivo*

免疫応答制御について解析を行っている。これまでに卵白含有飼料摂取により OVA23-3 マウスに IgE 抗体産生応答や体重減少などの食品アレルギー応答が誘導されることが示されており、この動物モデルにおける TCR アнтаゴニストの抑制効果について検討した。TCR アнтаゴニストを投与した後、卵白含有飼料を摂取させたところ、血中 OVA 特異的 IgE 抗体の強い産生が見られず順調な体重増加が認められた。このことから食品アレルギー疾患の予防や治療に対する TCR アнтаゴニストの有用性が示唆された。

以上、本論文では抗原未感作な T 細胞のサイトカイン発現における TCR シグナル伝達経路の役割を明らかにした。また、TCR アнтаゴニストが抗原未感作 T 細胞のサイトカイン産生応答に対する制御作用及び増強作用をもたらすことが明らかとなった。さらに、TCR アнтаゴニストの投与が食品アレルギーモデル応答に対し抑制効果を有することを示した。本研究から得られた知見は、免疫系の破綻により引き起こされる疾患の発症機構の解明やその抑制法の確立に有用であり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。